

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公開特許公報(A) 平2-167264

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)6月27日

C 07 D 213/74

8314-4C

A 61 K 31/33

ABX

※

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全11頁)

31/415

⑮ 発明の名称 カルバジン酸誘導体、その製造法及び製剤

⑯ 特 願 平1-173369

⑰ 出 願 平1(1989)7月4日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)9月8日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-225198

㉑ 発 明 者 左 右 田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号

㉒ 発 明 者 池 田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号

㉓ 発 明 者 百 瀬 祐 大阪府寝屋川市三井南町30番2-903号

㉔ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉕ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

カルバジン酸誘導体、その製造法及び製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式



〔式中、 R^1 は複素環基を、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示す〕で表わされるカルバジン酸誘導体またはその塩。

(2) R^1 が分子量60～300の複素環基である請求項(1)記載のカルバジン酸誘導体またはその塩。

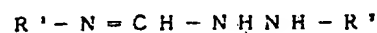
(3) R^1 がシクロヘキシルフェニルまたはクロロベンジルオキシフェニルで置換されていてもよいチアゾリル基である請求項(1)記載のカルバジン酸誘導体またはその塩。

(4) 式



〔式中、 R^1 は複素環基を、 R^2 は低級アルキル基を示す〕で表わされる化合物とカルバジン酸のエ

ステルまたはその塩とを反応させることを特徴とする、式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示す〕で表わされるカルバジン酸誘導体またはその塩の製造法。

(5) 式



〔式中、 R は複素環基またはアリール基を、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示す〕で表わされるカルバジン酸誘導体またはその塩を含有するAGE生成抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、AGE生成抑制作用を有するカルバジン酸誘導体またはその塩に関する。

(従来の技術)

近年糖尿病や動脈硬化に伴う多様な生理的障害を引き起こすものとして、非酵素的グリコシル化(nonenzymatic glycosylation)による蛋白の修

化が注目されている。すなわち、血中のブドウ糖が単純な化学反応により非酵素的に蛋白のアミノ基と Schiff 塩基で結合し、さらにアマドリ転位により比較的安定なケトアミン誘導体(1-アミノ-1-デオキシフルクトース)を形成するもので、蛋白の構造および機能に変化をもたらす。このアマドリ転位生成物はさらに数カ月から数年のうちに脱水反応を起こして AGE (advanced glycosylation end products) とみえられたブドウ糖誘導体へと不可逆的に変わる。AGE は黄褐色で蛍光を放し、近くにある蛋白と結合して架橋を形成する性質をもっている。AGE により架橋を形成した蛋白は種々の組織において障害を生じると考えられている。糖尿病では血糖の上昇に比例してこの蛋白の非酵素的糖化が増加するが、これが糖尿病性合併症をひき起こす原因のひとつになるとされている[A. セラミ (Cerami) ら、メタボリズム (Metabolism)、28 巻 (Suppl. 1) 431 頁、1979 年。V. M. モニエール (Monnier) ら、ニューイングランド ジャーナル オブ メ

ディシン (The New England Journal of Medicine)、314 巻、403 頁、1986 年]。この過程はまた老化の原因とも考えられる。たとえば、老人性白内障は目の水晶体の蛋白であるクリスタリンの AGE 化が関与している。さらに、アテローム性動脈硬化症の病変にも AGE の形成が関係している。老化に伴う細い血管の基底膜の肥厚、腎臓の機能低下を引き起こす腎糸球体基底膜の肥厚にも AGE の関与が確認されている[M. ブラウンリー (Brownlee) ら、サイエンス (Science)、232 巻、1629 頁、1986 年]。

M. ブラウンリーらは、アミノグアニジンがアマドリ転位生成物から AGE への移行を抑制することを報告し[M. ブラウンリーら、サイエンス、232 巻、1629 頁、1986 年]。老化に伴う疾患を予防する医薬品として注目されている。(発明が解決しようとする課題)

蛋白の AGE への移行が原因となって引き起こされる疾病の予防、治療のため、AGE 生成抑制作用を示す物質が待たれているが、既に報告され

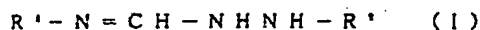
(発明が解決しようとする課題)

蛋白の AGE への移行が原因となって引き起こされる疾病の予防、治療のため、AGE 生成抑制作用を示す物質が待たれているが、既に報告され

ているアミノグアニジンはその作用が充分であるとは云えないので、優れた AGE 生成抑制作用を有する物質の出現が期待されている。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、AGE の生成を阻害することにより前述の諸疾患を予防するのに有用な化合物について幅広く鋭意研究を行い、式



[式中、 R^1 は複素環基を、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示す]で表わされる新規なカルバジン酸誘導体またはその塩が、式



[式中、 R^1 は前記と同意義を、 R^3 は低級アルキル基を示す]で表わされる化合物とカルバジン酸のエステルまたはその塩とを反応させると得られること、及び得られたカルバジン酸誘導体(I)またはその塩をも含む式



[式中、 R は複素環基またはアリール基を、 R^2 は前記と同意義を示す]で表わされるカルバジン酸

誘導体またはその塩が優れた AGE 生成抑制作用を有することを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- (1) カルバジン酸誘導体(I)またはその塩、
- (2) R^1 が分子量 60 ~ 300 の複素環基である第(1)項記載のカルバジン酸誘導体(I)またはその塩、
- (3) R^1 がシクロヘキシルフェニルまたはクロロベンジルオキシフェニルで置換されていてもよいチアゾリル基である第(1)項記載のカルバジン酸誘導体(I)またはその塩、
- (4) 化合物(II)とカルバジン酸のエステルまたはその塩とを反応させることを特徴とする、カルバジン酸誘導体(I)またはその塩の製造法、
- (5) カルバジン酸誘導体(III)またはその塩を含有する AGE 生成抑制剤

に関するものである。

上記式中、 R^1 及び R^2 で示される複素環基は、環形成炭素原子に結合手を有する複素環基等であ

り、好ましくは環形成ヘテロ原子として窒素、酸素、イオウ等を1ないし4個含有する5または6員の不飽和複素環基またはその縮合環基等である。この複素環基の分子量は、通常60~300、好ましくは60~200である。この様な複素環基の具体例として、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または8-キノリル、1-、4-または8-イソキノリル、2-、4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、4-または5-(1,2,3-オキサジアゾリル)、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、テトラヒドロベンズチアゾリル、

ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、シクロヘプチル、2-メチルシクロヘキシル、オクチル、ノニル、デシル等が用いられる。

ハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素等が用いられ、とりわけ塩素が好ましい。

水酸基としては、水酸基及びこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基としてもちいられるものを有した、例えばアルコキシ(たとえば炭素数が1~8のアルコキシ等であり、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、ネオペントキシ、

ヘキシルオキシ、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 等)、アフルキルオキシ

シ(たとえばハロゲン(Cl, Br, I等)で1~4個置換されていてもよいフェニル-C₆H₄-アルキルオキシ等であり、具体的にはベンジルオキシ、フェネチルオキシ、*p*-クロロベンジルオキシなど)、アシルオキシ(たとえば炭素数2~4のアル

ル、キノリル、キナゾリル、プテリジニルまたはベンズオキサゾリル基等が用いられる。また、R'及びRで示される複素環基は、環上に1ないし4個の同一または相異なる置換基を有するものをも含み、この様な置換基はたとえば次の(i)~(x)等から選択されてもよい。

(i)芳香族基、たとえばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントリル等のC₆...アリール等であり、これらはたとえばアルキル基、ハロゲン、水酸基、ニトロ基、アシル基、アシルアミノ基、アミノ基、アルキルチオ基、アラキルチオ基等で1ないし4個置換されていてもよい。

ここにおいて、アルキル基としてはたとえば炭素数1~10の直鎖状、分枝状、環状のもの等が好んで用いられ、適宜の位置にハロゲン原子(Br, Cl, I等)1~4個が置換していてもよく、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロ

カンノイルオキシ等であり、具体的にはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)、アリーールオキシ(たとえばハロゲン(Cl, Br, I等)で1~4個置換されていてもよいC₆...アリーールオキシ等であり、具体的にはフェノキシ、*p*-クロロフェノキシ等)等が用いられる。

アシル基としては、たとえば炭素数1~10のアルキルとカルボニルの結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル等)、ハロゲン(Cl, Br, I等)またはC₆...アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)等で1~4個置換されていてもよいC₆...アリーールとカルボニルの結合したもの(例、ベンゾイル、*p*-クロロベンゾイル、*p*-メトキシベンゾイル、ナフトイル等)等が用いられる。

アシルアミノ基としては、たとえば上記アシル基の例としてあげたアシル基とアミノ基の結合し

たものが用いられる。

アミノ基としては、アミノ基、たとえば炭素数1-10のアルキル、炭素数7-12のアラルキル又はスルホニルで1-2個置換されたもの(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジブチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ、N-(4-クロロベンジル)-N-トシルアミノ、スルホニルアミノ等)等が用いられる。

アルキルチオ基またはアラルキルチオ基としては、たとえば上記のアルキル基またはC₆-アラルキル(ベンジル、フェニルエチル等)とイオウ原子が結合したものであり、ハロゲン(Cl、Br、I等)等で1-4個置換されていてもよく、具体的にはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ベンジルチオ、p-クロロベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

(ii)複素環基、たとえば窒素原子、酸素原子また

(vii)アシル基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(viii)アシルアミノ基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(ix)アミノ基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(x)アルキルチオ基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(xi)アラルキルチオ基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

R'及びRで示される複素環基の好ましい例としては、たとえば低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、i-ブチル等のC₁-アルキル基等)、C₆-アリーール基(たとえばフェニル、ナフチル等で、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃-シクロアルキル基またはたとえばベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ等のハロゲンで1-4個置換されていてもよいフェニル-C₁-アルキルオキシ基等で置換されてい

は硫黄原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個を含む5または6員の飽和または不飽和複素単環基またはその縮合複素環基(複素多環基)(たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、モルホリノ、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズフリル、ベンズチエニル等)等であり、これらはたとえば上記(i)で述べたときアルキル基、ハロゲン、水酸基、ニトロ基、アシル基、アシルアミノ基、アミノ基、アルキルチオ基、アラルキルチオ基等で1ないし4個置換されていてもよい。

(iii)アルキル基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(iv)ハロゲン、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(v)水酸基、たとえば上記(i)で述べたもの等が用いられる。

(vi)ニトロ基。

てもよい)等で1ないし2個置換されていてもよいチアゾリル基等が用いられる。

上記式(III)中Rで示されるアリーール基は、たとえばフェニル、ナフチル等のC₆-アリーール基等であり、上記R'及びRで示される複素環基で述べたとき置換基(i)-(xi)等で1ないし4個置換されていてもよい。Rで示されるアリーール基の好ましい例としては、たとえばハロゲン(Cl、Br等)、C₁-アルコキシ基(メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン-C₁-アルキル(クロロメチル、ジクロロエチル、トリフロロメチル等)等の1ないし2個で置換されていてもよいフェニル基等が用いられる。

上記式(I)、(III)中R¹は、エステル化されたカルボキシル基を示し、たとえば式-COOR¹ (R¹はエステル残基を示す)で表わされる基等である。

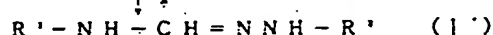
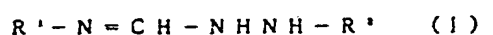
R²で示されるエステル残基としては、たとえば上記R'及びRで示される複素環基の置換基で述べ

べた様なC₁...アルキル基、C₆...アリール基、フェニル-C₁...アルキル基等が用いられ、これらはハロゲン(Cl、Br、F等)、C₁...アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-ブトキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ等)等で置換されていてもよい。R^aで示されるエステル残基の具体例としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、2-シクロヘキシルエチル、オクタール等のC₁...アルキル基、たとえばフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、ナフチル等の置換基を有していてもよいC₆...アリール基、ベンジル、フェネチル、4-クロロベンジル、3、4-ジメトキシフェネチル、3-(3-トリフルオロフェニル)プロピル等の置換基を有していてもよいフェニル-C₁...アルキ

化合物またはその塩等である。

カルバジン酸誘導体(I)及び(III)は塩として用いることもでき、たとえば常法により適宜の酸を用いて得られる薬理学的に許容しうる塩等として用いることもできる。かかる酸塩としては例えば鉱酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩など)、有機酸塩(コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、りんご酸塩、酒石酸塩など)、スルホン酸塩(メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)等が用いられ、これらの塩はいずれも公知の手段により製造することができる。

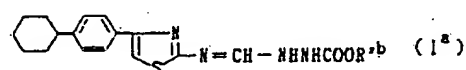
なお、カルバジン酸誘導体(I)及び(III)は、それぞれ次式の互変異性体(I')及び(III')と平衡関係にあると考えられるが、



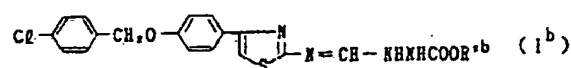
ル基等が用いられる。好ましいR^aで示されるエステル残基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、i-ブチル等のC₁...アルキル基、フェニル等のC₆...アリール基等である。

また、上記式(II)中R^bで示される低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル等のC₁...アルキル基等が好んで用いられる。

本発明の新規カルバジン酸誘導体(I)またはその塩の好ましい例は、たとえば式



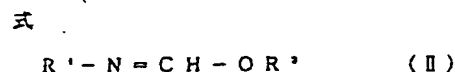
[式中、R^bはメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、i-ブチル等のC₁...アルキル基、フェニル等のC₆...アリール基を示す]または式



[式中、R^bは前記と同意義を示す]で表わされる

本願においては(I')、(III')はそれぞれ(I)、(III)に含まれ、かつ式(I)、(III)に基づいて化合物の命名をする。さらに、化合物(I)または(I')及び(III)または(III')は、二重結合-N=CHまたは-CH=N-に関してシス・トランスの異性体を生ずるが、それらの異性体単独及びその混合物のいずれもが化合物(I)及び(III)それぞれに含まれる。

本発明における化合物(I)は、たとえば次の様にして製造できる。すなわち



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物と式



[式中、R¹は前記と同意義を示す。]で表わされるカルバジン酸のエステルまたはその塩(たとえば上記カルバジン酸誘導体(I)及び(III)の塩で述べたとき塩等)とを反応させることにより、化合物(I)またはその塩を製造することができる。

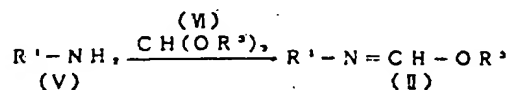
本反応では化合物(Ⅱ)と(Ⅲ)とを当量比で反応させることに行うことができるが、どちらかの化合物を少し過剰に用いてもよい。また、反応を適当な溶媒中で行うこともできる。かかる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類あるいはこれらの混合溶媒などが用いられる。溶媒の使用量は、反応に支障のない限り特に制限されないが、通常化合物(Ⅱ)1モルに対し0.1~10ℓ、好ましくは0.5~5ℓである。反応温度は通常-20℃~100℃、好ましくは約0℃~80℃である。反応時間は、通常10分~50時間、好ましくは0.5~10時間である。このようにして得られるカルバジン酸誘導体(Ⅰ)またはその塩は公知の

クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンあるいはこれらの混合溶媒などが用いられる。反応温度は通常約10℃~約200℃、好ましくは約20℃~約150℃である、反応時間は、通常10分~50時間、好ましくは約0.5~10時間である。かくして得られる化合物(Ⅱ)は、上記公知の手段により分離した後本発明の原料として供することもできるが、分離することなく反応混合物のまま本発明の原料として用いることもできる。

なお、上記化合物(Ⅱ)の製法方法で用いられるアミン誘導体(V)は、たとえばケミカル アブストラクト(Chemical Abstracts), 53巻, 14089e(1959年); ケミカル アブストラクト, 105巻, 221003s(1986年); ユーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry), 16巻, 355頁(1981年); 新実験化学講座, 14巻, 「有機化合物の合成と反応」[Ⅳ]

分離精製手段たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。さらに、化合物(Ⅰ)またはその塩が異性体の混合物である場合は、常法に基づいて分離することもできる。

なお、本発明の原料化合物(Ⅱ)は、例えば次に示す方法等で製造することも出来る。



[式中、R'及びR''は前記と同意義を示す。]

この方法では、アミン誘導体(V)とオルトエステル(VI)との反応で(Ⅱ)を製造する。本反応は適宜の溶媒中、あるいは溶媒なしで(V)と(VI)とを加熱することにより行われてもよい。該溶媒としては、たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、

」(1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により、オルトエステル(VI)は、たとえば新実験化学講座, 14巻, 「有機化合物の合成と反応」[Ⅳ](1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

また、本発明方法におけるもう一方の原料化合物(Ⅳ)のカルバジン酸エステルまたはその塩は、たとえばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(Journal of Organic Chemistry), 37巻, 2413頁(1972年)等に記載の公知方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、優れたAGE生成抑制作用を有しているため、人及び家畜の医薬として利用され、蛋白のAGEへの移行によって引起される種々の疾病を治療及び予防するAGE生成抑制剤として安全に使用される。

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、単独でまたは他の活性成分と組合せて、必要により中和剤、安定剤、分散剤等の補助剤を加えて常法に従っ

たとえばカプセル、錠剤、粉末、溶液、懸濁液またはエリキシル等の製剤として使用することができる。これらは、経口的に(たとえば直腸投与)又は経口的に投与することができる。

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、結合剤たとえばシロップ、アラビヤゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、ポリビニルピロリドンなど、充填剤たとえばラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール、グリシンなど、かったく剤たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど、崩壊剤たとえば馬鈴薯澱粉などまたは湿潤剤たとえばナトリウムラウリルサルフェート等と適宜混合したのち、常法に従って経口投与用の錠剤、カプセル剤、散剤、粉末等とすることができる。錠剤、散剤等は自体公知の方法によってフィルムコーティングすることもできる。経口用製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの液状製剤として用いてもよい。

を加えることもできる。

また、これらの製剤に、たとえば公知の酸化防止剤、防腐剤、かったく剤、粘稠剤または風味剤等の成分を常法に従って混合してもよい。さらに、製剤に他の活性成分を混合して目的のAGE生成抑制作用を示す製剤とすることもできる。

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、AGE生成抑制剤として、たとえば人や他の哺乳動物の糖尿病性合併症、老人性白内障、アテローム性動脈硬化症、腎糸球体基底膜の肥厚などの治療及び予防に用いることができる。カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩の1日投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与では成人体重1kg当り活性成分(カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩)として約0.05~80mg、好ましくは約0.1~10mgであり、毎日2~4回に分けて直腸投与により投与するのが適当であり、又経口投与では、1日当り1~3回にわけて成人の体重1kg当り活性成分(カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩)約0.5~100mgが適当

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩を含むする直腸投与用製剤は、常法に従って座剤用基剤、添加剤およびカルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩を混合し、たとえば油性の固型坐剤、半固型の軟膏状坐剤、液状組成物をソフトカプセルに充填したカプセル坐剤等とすることによって製造する。カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は製剤全体に対して、通常は0.5~50重量%程度の範囲から選ばれるが、何もこれに限定されるものではない。本発明においてカルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩の吸収をより増大させ、あるいは吸収速度コントロールする等の目的で、製剤に他の非イオン性界面活性剤、たとえばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテルなどを併用してもよく、あるいはアニオン性界面活性剤を配合することもできる。また、カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩の溶解性あるいは安定性を増すために種々の塩あるいは安定化剤を配合、添加することもできる。そのほか、製剤的に必要な場合には分散剤、防腐剤等

である。

さらに付言すれば、カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、体内分布に優れかつ実質的に副作用がなく蛋白のAGEへの移行による疾病に対して優れた治療及び予防効果を示す理想的なAGE生成抑制剤である。

(作用)

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、優れた糖化蛋白の変成物質(AGE)生成抑制作用を示す。

実験例

Advanced Glycosylation End products (AGE)の生成とその測定はブラウンリーらの報告[サイエンス、232巻、1629頁、1986年]に準じて行った。即ち、0.5M-リン酸緩衝液(pH7.4)中に牛血清アルブミン(フラクショナルV、和光純薬製、20%)、D-グルコース(100mM)及びアジ化ナトリウム(3mM)を溶解し、反応液とした(対照)。試験化合物(下記の実験例で得られた化合物)をジメチルスルホキシド

に溶解し1 mMになるように反応液に添加した。
これらの溶液を37℃で7日間インキュベートした。インキュベート前および後に溶液をリン酸緩衝液にて希釈し、励起波長370 nm、蛍光波長440 nmにて蛍光を測定(RF-510型蛍光光度計、島津製作所製)し、その変化量(ΔF)を用いて次式に従いAGE生成率(%)を算出した。なお、盲検としてD-グルコースを含ませ反応液を用いた。結果を第1表に示す。

(以下余白)

$$\text{AGE生成率(\%)} = \frac{\Delta F(\text{検体}) - \Delta F(\text{盲検})}{\Delta F(\text{対照}) - \Delta F(\text{盲検})} \times 100$$

第 1 表

化 合 物 実施例 No.	AGE生成率 (対照値に対する%)
1	66
2	64
3	59
4	22
5	47
9	46
10	43
11	61
14	56
17	66
26	54
27	45
28	63
31	66
33	47
34	41
41	0

第1表は、反応液にカルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩を添加した場合のAGEの生成が添加しない場合(AGE生成率=100%)に比べて極めて少ないことを明らかにしているので、カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩が優れたAGE生成抑制作用を有していることを明白に立証する。(実施例)

つぎに参考例および実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。なお、融点(mp)はすべて熱板法で測定し未補正である。

参考例 1

2-アミノ-4-(4-シクロヘキシルフェニル)チアゾール塩酸塩(1.0 g)及びオルトギ酸エチルエステル(5 ml)の混合物を130℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し残留する結晶をヘキサンに溶かしろ過した。ろ液を濃縮し4-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-エトキシメチレンアミノチアゾールの結晶(1.02 g, 収率95.6%)を得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶した。淡黄色プリズム晶、mp 84

~85℃。

元素分析: C, 68.75; H, 7.05; N, 8.91。

計算値: C, 68.75; H, 7.05; N, 8.91。

分析値: C, 68.73; H, 7.06; N, 8.93。

実施例 1

4-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-エトキシメチレンアミノチアゾール(500 mg)、カルバジン酸エチルエステル(170 mg)及びエタノール(10 ml)の混合物を氷冷下1時間ついで室温(約15℃)で18時間かき混ぜた。反応液を減圧下に濃縮し析出結晶にヘキサンを加えてろ過し、3-[4-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-チアゾリルイミノメチル]カルバジン酸エチル(515 mg, 収率87%)を得た。ジメチルホルムアミド-水から再結晶した。無色プリズム晶、mp 188~189℃。

元素分析: C, 61.27; H, 6.49; N, 15.04。

計算値: C, 61.27; H, 6.49; N, 15.04。

分析値: C, 61.32; H, 6.52; N, 14.97。

実施例 2

2-アミノ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チアゾール(15g)およびオルトギ酸エチルエステル(30ml)の混合物を130~135℃で2時間かきまぜた後減圧下に濃縮した。残留物をエタノール(20ml)に溶かしカルバジン酸エチルエステル(680mg)を加え室温(約15℃)で6時間かきまぜた。溶媒を留去し残留する結晶にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリルイミノメチル]カルバジン酸エチルエステル(1.84g, 収率82%)を得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶、mp 134~135℃。

元素分析: C, H, N, O, Sとして

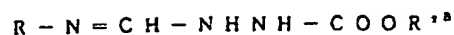
計算値: C, 59.28; H, 5.85; N, 16.29.

分析値: C, 59.61; H, 5.91; N, 16.05.

実施例3-40

実施例2と同様にして第2表の化合物を得た。

第2表



実施例 No.	R	R ^a	収率 (%)	再結晶 溶媒	mp (℃)
3		CH ₃	85.1	DMF-H ₂ O	194~195
4		tert-C ₄ H ₉	87.8	DMF-H ₂ O	203~204
5			65.4	DMF-H ₂ O	210~212
6		C ₆ H ₅	57.1	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	196~197
7		C ₆ H ₅	74.7	DMF-H ₂ O	196~197
8		C ₆ H ₅	88.6	DMF-H ₂ O	198~199
9		C ₆ H ₅	70.8	EtOH-Et ₂ O	136~137
10		C ₆ H ₅	57.1	CHCl ₃ -EtOH	212~213

つづく

実施例 No.	R	R ^a	収率 (%)	再結晶 溶媒	mp (℃)
11		C ₆ H ₅	82.8	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	199~200
12		C ₆ H ₅	81.8	CH ₂ Cl ₂ -iPr ₂ O	165~166
13		C ₆ H ₅	90.8	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	200~201
14		C ₆ H ₅	68.0	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	182~183
15		C ₆ H ₅	76.4	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	189~190
16		C ₆ H ₅	58.7	CHCl ₃ -MeOH	211~212
17		C ₆ H ₅	37.7	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	185~186
18		tert-C ₄ H ₉	67.1	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	173~174
19		tert-C ₄ H ₉	80.9	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	187~188

つづく

実施例 No.	R	R ^a	収率 (%)	再結晶 溶媒	mp (℃)
20		tert-C ₄ H ₉	79.4	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	213~214
21		C ₆ H ₅	69.9	—	注1) 油状物
22		C ₆ H ₅	73.0	Me ₂ CO-iPr ₂ O	146~147
23		C ₆ H ₅	47.5	CH ₂ Cl ₂ -iPr ₂ O	142~143
24		C ₆ H ₅	40.3	DMSO-H ₂ O	207~208
25		C ₆ H ₅	80.1	CHCl ₃ -EtOH	215~216
26		C ₆ H ₅	61.9	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	159~160
27		C ₆ H ₅	54.4	CH ₂ Cl ₂ -ヘキサン	103~104
28		C ₆ H ₅	31.4	CH ₂ Cl ₂ -EtOH	184~185

つづく

実施例 No.	R	R ₁	収率 (%)	再結晶 溶媒	mp (℃)
29		C ₆ H ₅	41.2	Me ₂ CO- iPr ₂ O	153~ 154
30		C ₆ H ₅	68.1	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	180~ 181
31		C ₆ H ₅	56.9	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	200~ 201
32		C ₆ H ₅	71.4	CHCl ₃ - iPr ₂ O	167~ 168
33		C ₆ H ₅	67.0	EtOH- H ₂ O	167~ 168
34		C ₆ H ₅	84.4	CH ₂ Cl ₂ - iPr ₂ O	131~ 132
35		C ₆ H ₅	67.2	CH ₂ Cl ₂ - iPr ₂ O	112~ 114
36		C ₆ H ₅	75.5	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	187~ 188
37		C ₆ H ₅	85.3	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	183~ 184

つづく

実施例 No.	R	R ₁	収率 (%)	再結晶 溶媒	mp (℃)
38		tert- C ₄ H ₉	68.0	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	192~ 193
39		tert- C ₄ H ₉	65.7	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	184~ 185
40		tert- C ₄ H ₉	53.1	CH ₂ Cl ₂ - iPr ₂ O	143~ 144
41		tert- C ₄ H ₉	91.4	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	219~ 221
42		C ₆ H ₅	88.1	—	注2) 油状物

注1) NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.28(3H, t, J = 7Hz), 1.0-2.1(10H, m), 2.3-2.7(4H, m), 4.28(2H, q, J = 7Hz), 7.05-7.6(6H, m).

注2) NMR (δ ppm in d₆-DMSO): 1.21(3H, t, J = 7Hz), 2.41(3H, s), 4.09(2H, q, J = 7Hz), 4.78(2H, broad s), 7.05(2H, d, J = 8.5Hz), 7.25-7.8(11H, m), 8.09(1H, broad s), 10.25(1

H, broad s), 10.76(1H, broad s).

表中、DMFはジメチルホルムアミドを、EtOHはエタノールを、iPr₂Oはジイソプロピルエーテルを、MeOHはメタノールを、Me₂COはアセトンを示す。

(発明の効果)

カルバジン酸誘導体(Ⅲ)またはその塩は、優れたAGE生成抑制作用を有しているため、本発明は蛋白のAGEへの移行が原因となって引き起こされる疾病の予防、治療のために有用な新たなAGE生成抑制剤を提供することができる。

代理人 弁理士 岩田 弘

第1頁の続き

⑤Int. Cl.

A 61 K 31/42
31/425
31/44
31/47
31/505
C 07 D 215/38
217/22
231/38
235/30
237/20
239/42
239/84
261/14
263/48
277/42
521/00

識別記号

AED
ACV
ADP
ABL

庁内整理番号

7375-4C

Z

8413-4C
8413-4C
6529-4C
6529-4C
6529-4C
6529-4C
6529-4C
7624-4C
7624-4C
7431-4C